

ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

BARTHA ADORJÁN

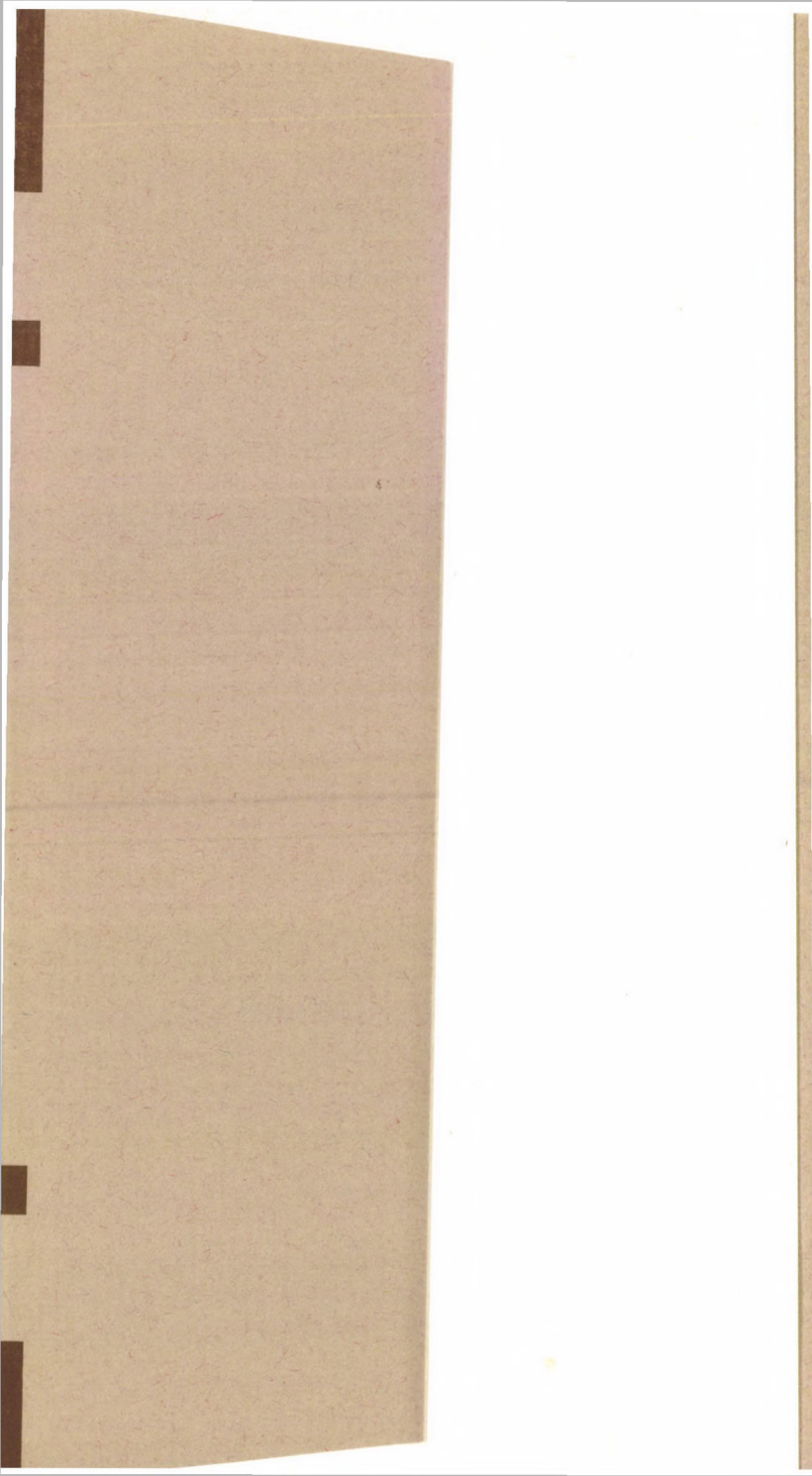
A MOVÁR HERPESVÍRUS
(BHV-4)

TULAJDONSÁGAI
ÉS ÁLLATEGÉSZSÉGÜGYI
JELENTŐSÉGE



114

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST



ÉRTEKEZÉSEK
EMLÉKEZÉSEK

ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

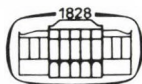
SZERKESZTI
TOLNAI MÁRTON

BARTHA ADORJÁN

A MOVÁR HERPESVÍRUS
(BHV– 4)
TULAJDONSÁGAI
ÉS ÁLLATEGÉSZSÉGÜGYI
JELENTŐSÉGE

AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓ

1993. SZEPTEMBER 22.



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

A kiadványsorozatban a Magyar Tudományos Akadémia
1982. évi CXLII. Közgyűlése időpontjától megválasztott rendes
és levelező tagok székfoglalói – önálló kötetben – látnak
napvilágot.

A sorozat indításáról az Akadémia főtítkárának 22/1/1982. számú
állásfoglalása rendelkezett.

ISBN 963 05 6894 2

Kiadja az Akadémiai Kiadó
1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19–35.

© Bartha Adorján, 1995

Minden jog fenntartva, beleértve a sokszorosítás,
a nyilvános előadás, a rádió- és televízióadás,
valamint a fordítás jogát.

Printed in Hungary

Az 1950–60-as években a megélénkült nemzetközi kereskedelemnek és a megváltozott állattartási rendszereknek köszönhetően új, ismeretlen oktanú fertőző betegségek jelentkeztek a hazai állatállományokban. Ezek a betegségek a mikrobiológusok és a fertőző betegségekkel foglalkozó szakemberek figyelmének és érdeklődésének központjába kerültek, akik hamarosan széles körű kollaboráción alapuló kutatómunkába kezdtek azok oktanának tisztázása és a védekezés kidolgozása céljából. Hathatósan ösztönözte a kutatómunkát az is, ha a témát akadémiai, minisztériumi vagy más szintű célfeladatként is kijelölték.

E kutatási feladatokból a szarvasmarha vírus okozta légző- és emésztőszervi betegségei oktanának tisztázását és a védekezés módszereinek kidolgozását választottam ki. A feladat megoldásában aktívan részt vettek budapesti és vidéki intézetekben, valamint nagyüzemekben dolgozó munkatársaim is. A tudományos cél elérését, a feladat megoldását igen nagy mértékben elősegítette az a tény, hogy az 1950-es évek végén már ismertük és alkalmaztuk az akkor legmodernebbnek számító virológiai kutatómódszereket, a sejtenyészetek készítési módját és alkalmazását a vírusok kitenyésztésére, szaporítására és tulajdonságainak tanulmányozására.

A vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy a szarvasmarha-állományokban a különféle járványtani jelleggel lezajló légző- és emésztőszervi betegségek során lényegesen eltérő klinikai tünetekkel betegedtek meg még az azonos állományokban is a borjak, mint a hízók, mint a növendékek, vagy mint a tehenek. A különféle korcsoportokban a veszteségek mértéke is lényegesen eltérő volt.

A vizsgálatok során a jellegzetes légző- és/vagy emésztőszervi tünetekkel megbetegedett tehenek, növendékek és borjak váladékaiból, kóroisan elváltozott szerveiből borjúvese-, illetve borjúhere-sejttenyészetekben sikerült izolálnunk a mások által már korábban leírt fertőző rhinotracheitis (IBR/IPV, BHV-1) vírust, a parainfluenza-3 (PI-3) vírust, a respiratory syncytial (RS) vírust és a vírusdiarrhea (VD) vírust. Tüdő- és bélgyulladásban (pneumoenteritis) megbetegedett borjakból addig ismeretlen bovin adenovírusok (4-es és 5-ös típusok) izolálásáról számoltunk be.

1963-ban Mosonmagyaróváron egy szarvasmarha-állományban a borjak és a növendékek légzőszervi tünetekkel betegedtek meg. A beteg állatokon kötőhártya- és szaruhártya-gyulladás (keratoconjunctivitis) is megfigyelhető volt. Az IBR-hez hasonló tünetekkel megbetegedett állatok orrváladékából, valamint a kötőhártya vattatamponokra felvett váladékából egy addig ismeretlen herpesvírust sikerült izolálnunk, amelyet az izolálási hely (Mosonmagyaróvár), a jegyző-

könyvi szám és az izolálás éve alapján „Movár-33/63” törzsmegjelöléssel láttunk el. (A „Movár” elnevezés szerencsésnek bizonyult, bármely nyelven könnyen memorizálható volt, ezért e jelölést a nemzetközi irodalom és a vírusrendszertan is átvette.)

A Movár herpesvírus a szövettényészetek sejteiben olyan jellegzetes elváltozásokat okoz, melyek alapján a HE-nal megfestett készítményekben a vírus azonosítható. A BHV-4 a többi herpesvírussal szemben nem okoz syncytiumokat, csupán a sejtek lekerekedését idézi elő. Minden egyes megtámadott sejt magjában bizarr formájú, kínai betűkre emlékeztető zárványok alakulnak ki. Mivel az IBR vírussal fertőzött szövettényészetekben syncytiumok alakulnak ki, és a zárványok jellege is más, gyakorlott szakember számára nem jelenthet nehézséget a Movár herpesvírus felismerése.

A vírus izolálására az elsődleges és másodlagos borjúvese- és borjúhere-tenyészetek a legalkalmasabbak. Az ilyen sejttényészeteken is csak az igen rövid ideig ürülő extracelluláris vírust lehet izolálni, a látenszen fertőzött állatokból a sejthez kötött vírust a szervek explántált tenyészeiteiben vagy kokultúrákban lehetséges (több vakpasszázs beiktatásával). Ez utóbbi módszerrel a látenszen fertőzött borjakból, állatkerti oroszlánokból, valamint mesterségesen fertőzött kísérleti állatokból mi magunk izoláltuk a Movár herpesvírust.

A vírus legjobban borjú eredetű sejttényészetekben szaporítható el, de elszaporodik más fajok sejttényészeiteiben is. Replikációs ciklusa

kétszer-háromszor lassúbb, mint az alfa-herpes-vírusok közé tartozó IBR (BHV-1) vagy mamillitis herpesvírusé (BHV-2). Az állatokból való izolálása során is többnyire csak vakpasszázatok közbeiktatásával izolálható.

Kizárólag a sejtmagban replikálódik. Az érett virionok a sejt pusztulása után kerülnek ki a környezetbe, ezért „sejthez kötött” (cell associated) vírusnak tekintik.

Virológiai laboratóriumokban készített borjúvese- és borjúhere-tenyészetek már eleve fertőzöttek lehetnek a Movár herpesvírussal. A fertőzés eredhet a donor állattól, de a szövettényezetek előállítására használatos „steril” bojtásavó (és a foetális savó is) tartalmazhat Movár herpesvírust. Az ilyen savó útján a vírus bekerülhet nem szarvasmarha eredetű sejttényezetekbe is. A kontaminációra elsősorban a sorozatos passzázatokban fenntartott sejtvonalaknak van lehetősége. A bojtásavóval való kontamináció azért veszélyes, mert csak hetekkel, hónapokkal később deríthető fel. A későn felismert BHV-4 kontamináció a víruslaboratórium egész éves munkáját tönkreteheti.

A vírus világszerte elterjedt, Ausztrália kivételével minden kontinensen megtalálták (feltételezhető, hogy a vírust ott is izolálni fogják). A vírust sikeresen izolálták mind megbetegedett, mind egészséges szarvasmarhákból, jóval ritkábban más állatfajokból is, így bölényekből, bivalyokból, juhokból, házimacskákból, fogságban tartott bagolymajomból és az utóbbi években állatkerti oroszlánokból is.

A BHV-4 tipikus herpesvírus, 162 kapszomerből épül fel az ikozaéder szimmetriát mutató kapszid, amelyet burok vesz körül, belül helyezkedik el a dupla szálú DNS.

Az újonnan izolált vírustörzset biológiai és morfológiai tulajdonságai alapján a herpesvírusok közé soroltuk be. Mivel biológiai tulajdonságai, valamint a szerológiai vizsgálatok alapján különbözött az addig ismert bovin herpesvírusoktól: a fertőző rhinotracheitis vírustól (IBR-IPV vírus, BHV-1), a bovine mamillitis herpesvírustól (BHV-2) és a szarvasmarha roncsoló orrhurutja vírusától (MCFV, BHV-3 vagy újabban Alcelaphine herpesvírus 1, AHV-1), de különbözött más fajok herpesvírusaitól is, az új vírustörzset „Movar-típusú bovin herpesvírus” (Movar-type bovine herpesvirus) jelöléssel a szarvasmarha herpesvírusai közé új fajként javasoltuk besorolni már 1972-ben.

A kettős szálú DNS felépítése alapján a vírus a herpesvírus B genomszerkezeti csoportjába tartozik. Ennek az a lényege, hogy a kb. 145 ezer bázispárból álló DNS szálnak a középső része egy állandó tulajdonságú (konzervatív), mintegy 113 ezer bázispárból álló egyedi szakaszból áll, amelyet mindkét végén változó számú rövid szálú (kb. 200–1000 bázispárból álló ún. polirepetitív), többször ismétlődő egységekből álló szakaszok vesznek közre.

A különböző helyekről, és különféle kórformákból izolált törzsek DNS szerkezetét restrikciós enzimanalízissel tanulmányoztuk. A vírus

nukleinsavának főbb tulajdonságai alapján a BHV- 4 egységesnek tekinthető. A DNS variabilitása alapján azonban bizonyos különbségek voltak megfigyelhetők a törzsek között. Különbségeket elsősorban az Európában és az Amerikában izolált törzsek között írtak le, de a DNS szerkezete, illetve a kórforma között nem találtak lényeges összefüggést. Egy-egy állományban rendszerint évekig azonos variánsok fordulnak elő. A közzétett csoportosítási javaslatok időállóságát a jövő fogja igazolni.

A virionban számos strukturális polipeptidet, glycoproteint mutattak ki, amelyeknek a sejtbe való behatolásban, a replikációban, az immunitásban, a szerológiai és egyéb reakciókban játszott szerepét most tanulmányozzák. Különlegessége ennek a vírusnak, hogy nincs olyan antigénje, amelyik alkalmas lenne vírussemlegesítő ellenanyagok kiváltására. Ilyen ellenanyagokat sem a fertőzött állatokban, sem a mesterségesen fertőzött kísérleti állatokban nem tudunk kimutatni. Éppen ezért a VN próba nem alkalmas sem a fertőzöttség diagnosztizálására, sem a vírustörzsek csoportosítására. Ennek pontos oka nem ismert, feltételezzük, hogy a vírus valamelyik építőanyaga immunszuppresszív hatással rendelkezik, ami megakadályozza, hogy a szervezet vírussemlegesítő ellenanyagokat állítson elő. Mindkét esetben kimutathatók ellenben ellenanyagok az ELISA próbával.

A Movár herpesvírus oktani szerepe ma sem tisztázott, jöllehet eddig már több mint félszáz

munkacsoportban tanulmányozták e vírus tulajdonságait és a fertőzés jelentőségét. Magunknak sem sikerült igazolnunk e vírus szerepét a borjak légzőszervi betegségének vagy keratokonjunktivitisének oktanában. Maga az a tény, hogy a vírust igen sokféle kórképből izoláltuk, megkérdőjelezi annak kórokozó voltát. Nem ismerünk ugyanis olyan kórokozót, amely elő tudna idézni légzőszervi betegséget, daganatos folyamatokat, vetélést, postpartum metritist, különböző jellegű bőr- és nyálkahártya-elváltozásokat, roncsoló orrhurutot, hasmenést, heregyulladást, illetve növekedési zavart. Ugyancsak a kórokozóképesége ellen szól az, hogy egészséges állatok veséjéből, heréjéből, lymphocytaiból, és (sejttenyészetek készítésére használt) vérsavójából is gyakran kimutatták. A mesterséges kísérleti fertőzések is e felfogást támasztják alá, a fertőzött borjak több hétig tartó megfigyelési idő alatt semmilyen tünettől nem reagáltak. Eddig csak egy kutatócsoport észlelt a különböző eredetű vírustörzsek kórokozó-képességében különbséget, az egyik törzsükkel mesterségesen fertőzött borjak 40 °C feletti hőmérséklet-emelkedéssel és légzőszervi tünetekkel reagáltak. Megállapítottuk, hogy a Movár herpesvírus immunszuppresszív tulajdonságú, és ezáltal fejti ki kóros hatását. Azoknak a kóros folyamatoknak a kialakulása, amelyekből a BHV-4 kimutatható volt, úgy képzelhető el, hogy az egészséges szervezetben előbb a BHV-4 telepszik meg, és olyan elsődleges tünetmentes folyamatokat indít meg, amelyekben (talán az

immunszuppresszív állapot miatt) feltételesen kórokozó baktériumok másodlagosan, most már az érintett szervre és a baktériumfajra jellegzetes klinikai tünetekben is megnyilvánuló kóros folyamatokat, elváltozásokat okozhatnak (a tüdőben gyulladás, a méhben metritis, a nyálkahártyákon fekélyek stb.). Feltételezhető az is, hogy a már más ok miatt megindult kóros folyamatokhoz utólag csatlakozik a BHV-4.

A kórfejlődés pontos menete még nem ismert. Mesterséges fertőzési kísérletek eredményei azonban azt bizonyítják, hogy az állatok a fertőződés után csak igen rövid ideig, mindössze 5–10 napig ürítenek (extracelluláris) vírust váladékaikkal. Ezután látens vírusfertőzöttség alakul ki.

Vizsgálataink során a látencia ideje alatt az idegrendszerből nem tudtunk vírust kimutatni. Ezzel szemben a lépből explantált tenyészetekben, a makrophagokból pedig kokultúrákban sikerült sejthez kötött vírust izolálni. A látencia során egyetlen esetben sem tudtunk extracelluláris vírust kimutatni.

Mindezek alapján feltételezhető, hogy a látensen fertőzött szarvasmarhák a köhögéssel kikerülő lymphocytákban lévő sejthez kötött vírussal fertőzik társaikat. Elképzelhető fertőzés a frissen fertőzött állatok által ürített extracelluláris vírussal is.

A húsevőknek a fent leírt módon való fertőződése aligha valószínű. Ezek inkább látensen fertőzött kérődzők nyers húsának, még inkább zsigereinek elfogyasztása során fertőződnek.

A fertőzött állatok mindegyikét felismerni egyelőre nem lehet, ennek oka az, hogy diagnosztikai értékű kóros elváltozásokat vagy tüneteket nem lehet észlelni, a szerológiai próbák nem adnak megbízható eredményt, a vírusizolálás pedig a vírus sejthez kötöttsége miatt bizonytalan.

Eddig nem találtunk olyan kórbonctani elváltozásokat, amelyek a BHV-4-re jellegzetesek lettek volna, azok a folyamat lokalizációja és a szövődmény jellege szerint igen változatosak lehetnek. Kórszövettani metszetekben magzárványok figyelhetők meg a lymphoid sejtekben. Mivel sem a tünetek, sem a kóros elváltozások nem jellegzetesek, ezek alapján a fertőzöttség nem diagnosztizálható. A szerológiai vizsgálatokkal sem tisztázható az oktan, a vírussemlegesítési próba itt nem működik, az ELISA próba pedig a keresztreakció miatt nem ad értékelhető eredményt.

Vizsgálataink során újszülött macskák, nyulak és tengerimalacok eredményesen voltak fertőzhetők. Ezek az állatok fejlődésükben visszamaradtak, lázasakká váltak, és 5–8 napon belül elpusztultak. A hullákban kötőhártya-gyulladás, a nyálkahártya gyulladása, szövődményes tüdőgyulladás és lép-máj duzzanat volt megfigyelhető. Az említett szervek hámsejtjeiben, valamint a lymphoid sejtekben jellegzetes Cowdry A típusú magzárványok alakultak ki.

Mint erről már volt szó, a Movár-33/63 vírus-törzset 1963-ban izoláltuk, és azt csak 1966-ban

írtuk le először. A tudományos központok az első 5 évben alig vettek tudomást az új herpesvírusról, csak az 1970-es évek első felében jelent meg néhány közlemény az izolálásáról. Ezután a közlemények száma logaritmikusan emelkedett, s az e vírussal foglalkozó szakcikkek több mint fele az utolsó 5 évben jelent meg. Ez azt mutatja, hogy a vírus jelentőségét most kezdik felismerni, célorientált kutatások során egyre gyakrabban izolálják. Az utóbbi időben sok olyan adat gyűlt össze, amelyek azt bizonyítják, hogy a vírus nem közömbös a szervezetre. Egyre gyakrabban alapítják meg, hogy nemcsak a szövettényeszetek előállításához szükséges alapanyagok (sejtek, vérsavó), hanem a kutatásokhoz vagy az antigéntermeléshez használt vírustörzsek is kontaminálva lehetnek ezzel a vírussal. Az is támogatja a kutatásokra fordított erőfeszítéseket, hogy egyre gyakrabban izolálják különböző formában jelentkező daganatos elváltozásokból.

A BHV-4 különleges adottságai miatt elvileg alkalmas lenne vektor-vakcinák előállítására, ezt a vírust is számításba vették idegen vírusok protektív antigénjeit kódoló génszakaszok beültetésére (inszertálására). Tudományos körök azonban ezt aggályosnak tartják, mivel a gamma-herpesvírusok daganatkeltő hatással rendelkeznek, és eddig nem bizonyították be, hogy ez a vírus a kivételhez tartozna. Mindezek alapján érthető, hogy ez a különleges tulajdonságokkal rendelkező herpesvírus intenzív kutatások tárgya lett az utóbbi időben.

A kiadásért felelős
az Akadémiai Kiadó és Nyomda igazgatója
A nyomdai munkálatokat
az Akadémiai Kiadó és Nyomda végezte
Felelős vezető: Zöld Ferenc
Budapest, 1995
Nyomdai táskaszám: 23931
Felelős szerkesztő: Bojtár Anna
Műszaki szerkesztő: Kiss Zsuzsa
Kiadványszám: 1/95/32
Megjelent 0,8 (A/5) ív terjedelemben
HU ISSN 0236-6258

Ára: 202,— Ft 12% áfával